

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
دانشکده پزشکی

گزارش نهایی طرح تحقیقاتی (یا پایان نامه دوره دکترای حرفه ای پزشکی):

تعیین حداقل دوز موثر کتامین بر بی دردی در دردهای حاد

دانشجو

غلامرضا کدخدایی الیادرانی

استاد راهنما

دکتر سید محمد حق شناس - استادیار گروه بیهوشی

استاد مشاور آمار

دکتر نیلوفر معتمد - استادیار گروه پزشکی اجتماعی

این طرح با تصویب و حمایت مالی حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر اجرا گردیده است.

شهریور ماه ۱۳۹۰

برک سبزی است تحفه درویش...

ناقابل است که به وجود مبارک و نازنین

حضرت ولی عصر (عج)

تقدیم شود...

تقدیم به مادر فداکارم...

که آفتاب کرم وجودش، نهال درونم را بارور کرد...
و باران محبتش، سالهاست، همچون شبنم زلال بر
وجودناپذیرم می‌درخشد...

و تقدیم به پدر مهربانم...

که صبر و بردباریش، آرامشی همیشگی برای وجودناپذیرم به
ارمغان آورد...

و تقدیم به خواهران عزیزم زهرا و طاهره...
که کرمای وجودشان، امید بخش جانم است...

وباشکر ویژه از اساتید کرامت‌م

جناب آقای دکتر سید محمد حق شناس

سرکار خانم دکتر نیلوفر معتمد

و آنان که در مملایات روزگار، چراغ هدایت‌م بودند...

تعیین حداقل دوز موثر کتامین بر بی دردی در دردهای حاد

حق شناس سید محمد، معتمد نیلوفر، کدخدایی الیادرائی غلامرضا

مقدمه:

ایجاد بی دردی برای بیماران از مباحث مهم علم بیهوشی می باشد. کتامین دارویی است که از آن در القا بیهوشی اطفال، عمل های کوچک و محدود استفاده می شود. هدف این مطالعه استفاده از کتامین جهت القا بی دردی برای بیماران با درد حاد می باشد.

مواد و روش ها:

در این مطالعه ۵۷ نفر بیمار با درد حاد (شروع درد در ۲۴ ساعت اخیر) که به بیمارستان فاطمه الزهرا (س) بوشهر مراجعه کرده بودند، بعد از تعیین نمره درد توسط خود بیمار با Numerical rating scale ۲ میلی گرم کتامین به صورت داخل وریدی و سپس هر ۳۰ ثانیه ۱ میلی گرم تا رسیدن بیمار به بی دردی کامل دریافت نمودند.

نتایج:

در این مطالعه ۵۷ نفر بیمار با درد حاد، میانگین سنی ۲۸/۵۸ و انحراف معیار ۹/۴۲ سال، همگی مذکر و با درد اولیه با میانگین ۷/۰۲ و انحراف معیار ۱/۹۴ شرکت کردند. درد بیماران در مراحل مختلف تجویز دارو به طور معناداری ($p < 0.0001$) کاهش یافت. ۹۸/۲۴٪ بیماران به بی دردی کامل رسیدند و بیشترین دوز مصرفی دارو جهت القا بی دردی ۱۲ میلی گرم بود.

نتیجه گیری

کتامین داروی بسیار کم خطری می باشد که از آن می توان جهت القای بی دردی در درمان دردهای حاد با دوز بسیار کمتر از آنچه در القا بی دردی در درمان دردهای مزمن مصرف می گردد، استفاده نمود.

واژگان کلیدی:

بی دردی، درد حاد، کتامین

فصل اول:

مقدمه

کلیات:

پیدایش علم بیهوشی از ابداعات کشور آمریکا در زمینه علم پزشکی است. اولین بیهوشی موفقیت آمیز در روز جمعه شانزدهم اکتبر ۱۸۴۶ توسط دندانپزشکی به نام ویلیام مورتون با به کار بردن اتر برای برداشتن توموری از قسمت تحتانی مندیبل بیماری به نام ژیلبرت آبوت صورت گرفت. این جراحی موفقیت آمیز در بیمارستان عمومی ماساچوست آمریکا با حضور جراحان، دانشجویان پزشکی و یک گزارشگر مطبوعاتی به انجام رسید و مقاله مربوط به معرفی اتر روز بعد در روزنامه بوستون به چاپ رسید و در عرض چند هفته کشف داروی هوشبر و علم بیهوشی در تمام دنیا شناخته شد و مصرف اتر به سرعت رو به فزونی نهاد. (۱)

در سال ۱۸۴۷ مصرف کلروفرم برای بیهوشی جراحی در انگلستان عمومیت یافت. استفاده از کلروفرم در انگلستان برای بی دردی زایمان هنگامی که پزشک انگلیسی به نام جان اسنو آن را حین تولد شاهزاده انگلستان به نام لیو پولد در سال ۱۸۵۳ به ملکه ویکتوریا تجویز کرد مورد پذیرش عمومی قرار گرفت.

در سال ۱۸۴۴ نیتروس اکساید توسط ولز برای بی دردی دندان مورد استفاده قرار گرفت. کشف خواص بیهوشی زائی اتر، کلروفرم و نیتروس اکساید، نیاز فوری برای برقراری بی دردی حین جراحی را برآورده نمود و تا ۸۰ سال بعد از آن نیز داروی جدیدی یافت نشد. تحقیق برای کشف داروهای استنشاقی جدید در سال ۱۹۲۰ شروع شد و به تدریج داروهای جدیدی همچون سیکلوپروپان، اتیلن، تری کلرواتیلن و متوکسی فلوران کشف گردیدند.

در تحقیقات بعدی چنین مطرح شد که این داروهای هوشبر استنشاقی در موارد نادر هپاتوتوکسیک (کلروفرم)، نفروتوکسیک (متوکسی فلوران) و احتمالاً سرطان زا می باشند؛ لذا به تدریج از بازار فروش کنار گذاشته شدند. حال این سوال مطرح است که از شروع علم بیهوشی تا کنون حدود ۱۶۵ سال می گذرد پس قبل از آن اعمال جراحی با چه روشی انجام می شده است؟

قبل از آن اعمال جراحی بسیار محدود بوده و عمدتاً اعمال جراحی کوچک و کوتاه مدت و بدون بیهوشی و یا با مصرف مشتقات اپیوم و یا مصرف الکل صورت می گرفته است و بالطبع از عوارض و مرگ و میر بسیار بالایی برخوردار بوده است.

پس از کشف علم بیهوشی گام های بزرگی در علم و هنر کنترل درد برداشته شده است و بهترین شرایط برای رفع مشکلات اعمال جراحی تهیه شده است. (۱)

هر روزه داروی جدیدی کشف و روش های جدید و بی خطری برای استعمال داروهای بیهوشی کشف می شود و پیشرفت علم جراحی را نیز تسهیل بخشیده است به طوری که به جرات می توان گفت جراحی پیشرفته امروزی مدیون پیشرفت علم بیهوشی است.

با معرفی سوزن های هیپودرمیک و سرنگ های شیشه ای و فلزی در سالهای ۱۸۵۰ به تدریج داروهای وریدی نیز معرفی شدند و در سال ۱۹۰۳ با کشف باربیتورات های محلول در آب پیشرفت شگرفی در بیهوشی وریدی حاصل گردید.

تا این که در سال ۱۹۳۴ دکتر جان لاندی از تزریق داخل وریدی تیوپتال سدیم جهت القا بیهوشی استفاده نمود.

القا سریع بیهوشی، خواب مطبوع و ریکاوری سریع این دارو را تا سال ۱۹۸۹ بی رقیب ساخته بود ولی پس از آن داروهای جدیدی همچون پروپوفول جهت رقابت با آن به بازار عرضه گردید. گرچه

هنوز هم تیوپنتال سدیم دارویی کم نظیر جهت القا بیهوشی می باشد و هم اکنون به طور وسیعی در تمام دنیا عرضه می گردد.

معرفی کورار در سال ۱۹۴۲ انقلابی در نحوه ایجاد شلی عضلانی حین اعمال جراحی ایجاد نمود، روند جراحی را تسهیل بخشید و بعد از آن به تدریج شل کننده های بهتر و با عوارض کمتر همچون گالامین، پان کورونیوم و آتراکوریوم معرفی شدند. (۱)

سزارین یکی از شایع ترین اعمال جراحی بزرگ در بخش مامایی است. (۲) که پس از کلیه اعمال جراحی بیماران درد را به صورت اجتناب ناپذیری به در جات متفاوت تجربه می کنند. بیماران به دنبال سزارین به علت یک واکنش فیزیولوژیک پیچیده در پاسخ به آسیب بافتی، اتساع احشاء و انقباضات رحم درد حاد دارند. (۵ - ۴)

درد بعد از عمل، اثرات فیزیولوژیک نامطلوبی را موجب می شود که از آن جمله عدم تخلیه ترشحات دستگاه تنفس، ایلئوس و طولانی شدن زمان استراحت در بستر می باشند که باعث افزایش ترومبوز عروق عمیق و تأخیر در شروع شیردهی می شود. (۲ و ۳ و ۶)

لذا یافتن راهی که بتوان با حداقل عوارض بیشترین احساس کاهش درد و آرامش را برای بیمار ایجاد کرد. یکی از مهم ترین مسائل بعد از عمل جراحی سزارین می باشد. شدت درد همان چیزی است که بیمار می گوید و درد هر زمان که او بگوید وجود دارد. (۷)

ارزیابی درد نیاز به شناخت و آگاهی دقیق بیمار از درد دارد و باید توسط خود بیمار نمره داده شود و بعد براساس نمره ای که برای حداقل و حداکثر درد می دهد می توان شدت درد را روی خط کش درد طبقه بندی کرد. (۸)

تسکین درد براساس شدت درد انجام می شود و از آن جایی که بیان شدت درد با توجه به سطح فرهنگی و فردی بیمار متفاوت است استفاده از مسکن براساس اظهار بیمار از شدت درد و با تشخیص پرستار از علائم فیزیکی درد (تعریق، تند شدن نبض، کوتاه شدن تنفس) صورت می گیرد.

(۹)

از مخدرها به عنوان اولین خط درمانی برای کاهش درد بعد از اعمال جراحی از جمله سزارین استفاده می شود ولی به علت تضعیف سیستم ایمنی، خواب آلودگی و ایجاد وابستگی به دارو، سعی شده جایگزینی توسط ضد التهاب های غیر استروئیدی یا مهار کننده های تولید پروستاگلندین انجام شود، (۲ و ۹) فواید این داروها در مقایسه با مواد مخدرها شامل تضعیف سیستم ایمنی، عدم اعتیاد به دارو و اثرات خواب آور کمتر می باشند و لذا شروع سریعتر شیردهی به نوزاد، استراحت کمتر در بستر، تخلیه بهتر ترشحات ریه، پیشگیری از ترومبوز عروق عمقی و بازگشت زودرس عملکرد روده ها و در واقع احساس بهبودی سریعتر را باعث می گردد. (۲ و ۸ و ۹)

مصرف رکتال دارو بیمار را از نظر دفع گاز و مدفوع و در نتیجه شروع رژیم غذایی در وضعیت مناسبی قرار می دهد و از طرفی در کاهش میزان هزینه های درمانی بیمار و سیستم شبکه بهداشت و درمان اثر مثبت دارد. (۹)

درد بعد از عمل از آزار دهنده ترین مشکلات پس از انواع عمل جراحی است و می تواند اثرات فیزیولوژیک نامطلوبی را در پی داشته باشد. (۱۰)

در بسیاری از بیماران درمان ناقص درد پس از عمل به علت تجویز ناکافی داروهای مسکن بوده است که علت مهم آن ترس از بروز عوارض دارویی می باشد به عنوان مثال احتمال کاهش

فعالیت تنفسی و ترس از اعتیاد به دارو از مهم ترین علل استفاده ناکافی از مخدرها در بی دردی بعد از عمل به حساب می آید. (۱۱)

یکی از روش های کنترل و تخفیف درد بعد از عمل استفاده از روش بی دردی تدریجی است که در واقع عبارت از درمان درد قبل از شروع آن می باشد و به وسیله آن می توان باعث کاهش شدت و مدت درد بعد از عمل شد. (۱۲)

بی دردی تدریجی در واقع یک درمان ضد درد است که با کاهش حساسیت مرکزی و محیطی باعث کاهش دامنه حساسیت درد می شود از طرفی این کار می تواند به صورت محیطی یا در امتداد آکسون های حسی و بر روی داده ها و یا در قسمت های مختلف سیستم عصبی مرکزی صورت گیرد. (۱۳)

درد حاد که به صورت حداکثر ۲۴ ساعت از زمان آن گذشته باشد تعریف می شود.

باعث بی قراری شدید در بیماران می شود که در مطالعه حاضر ما از کتامین که اثرات بی هوشی اثبات شده ای دارد و بارها در کنترل و تحمل درد بیماران با درد مزمن استفاده شده است جهت بی دردی های حاد استفاده نمودیم.

کتامین مشتقی از فن سیکلیدین است که موجب بی هوشی انفکاک می شود. این حالت مشابه حالت کاتالپتیک است که در آن چشم های بیمار با نسیتاگموس آهسته باز می ماند در همان زمانی که بیمار ارتباط برقرار نمی کند فراموشی و بی دردی کامل وجود دارد در EEG شواهدی دال بر انفکاک ارتباط بین تالاموس و سیستم لیمبیک مشاهده می شود کتامین داروی کنترل شده ای است که نیازمند اقدامات احتیاطی مناسب در مقابل مصرف غیر مجاز برای اهداف غیر پزشکی است ساختمان کتامین

مشابه فن سیکلیدین است و وجود اتم کربن غیر قرینه در آن دو ایزومر نوری ایجاد می کند تنها شکل راسمیک حاوی مقادیر مساوی ایزومرها برای مصرف بالینی موجود است.

ایزومر چپ گردان کتامین موجب بی دردی بیشتری نسبت به ایزومر راست گردان می شود و میزان بروز دلیریوم در هنگام بیدار شدن با آن کمتر است این موضوع که هر ایزومر کتامین خواص فارماکولوژیکی متفاوتی دارد، مطرح کننده اثر این دارو برگیرنده های خاص است. کتامین با گیرنده های ان میتل دی آسپاراتات (NDMA) گیرنده های مخدر، گیرنده های مونو آمینرژیک، گیرنده های موسکارینی و کانال های یون کلسیم حساس به ولتاژ نیز تعامل دارد.

بر خلاف سایر هوشبرهای داخلی سیاهرگی، کتامین برگیرنده های GABA اثری ندارد. حلالیت زیاد کتامین در چربی (۵ تا ۱۰ برابر تیوپتال) و انتقال سریع دارو از ورای سدخونی- مغزی، شروع سریع بیهوشی را تضمین می کند. سپس کتامین از مغز و سایر بافت های پر خون به بافت های کم خون تر انتشار مجدد می یابد متابولیسم کتامین توسط آنزیم های میکروزومی کبدی به نور کتامین به مقدار زیادی انجام می گیرد.

قدرت نور کتامین $\frac{1}{5}$ تا $\frac{1}{3}$ قدرت کتامین است و می تواند موجب طولانی شدن اثر کتامین، به ویژه با

دوزهای مکرر یا انفوزیون شود. سرانجام، نور کتامین هیدروکسیله و سپس به صورت متابولیت غیر فعال محلول در آب کونژوگه می شود.

تاثیر بر دستگاه قلبی- عروقی: آثار کتامین بر قلب و عروق، مشابه تحریک سلسله اعصاب سمپاتیک است، یعنی موجب افزایش فشار خون عمومی، فشار خون سرخرگ ریوی، افزایش ضربان ها و برون ده قلبی می شود.

فشار خون عمومی در طی ۳ تا ۵ دقیقه بعد از تجویز داخل سیاهرگی کتامین، به طور پیش رونده افزایش می یابد و سپس طی ۱۰ تا ۲۰ دقیقه بعدی به میزان قبل از تجویز دارو کاهش می یابد. آثار قلبی- عروقی کتامین با تجویز قبلی یا هم زمان سایر داروها (شامل بنزودیازپین ها، مخدرها و هوشبرهای استنشاقی) کاهش می یابد.

مهم ترین مکانیسم تحریک قلبی- عروقی، تحریک مستقیم دستگاه عصبی مرکزی است که منجر به افزایش خروجی سلسله اعصاب سمپاتیک می شود. نقش کتامین در مهار برداشت نور اپی نفرین به داخل پایانه های سمپاتیک پس عقده ای و افزایش کاتکول آمین پلازما به همراه آن، در آثار تحریک قلبی روشن نیست.

تاثیر بر سیستم تنفسی: کتامین، تضعیف واضحی در تهویه ایجاد نمی کند، هر چند اگر دارو به صورت داخل وریدی و سریع تجویز شود و یا مخدر قبل از آن تجویز شده باشد امکان وقوع آپنه گذرا وجود دارد. تون عضلات اسکلتی راه هوایی فوقانی بعد از تجویز کتامین به خوبی حفظ می شود و رفلکس های فوقانی بدون تغییر باقی می ماند.

علیرغم حفظ رفلکس های راه هوایی فوقانی نمی توان گفت که خطر آسپیراسیون محتویات معده در نبود لوله نای کاف دار منتفی است. بزاق و ترشحات راه هوایی توسط کتامین افزایش می یابند، که موجب توصیه مکرر به استفاده از یک داروی ضد بزاق قبل از بیهوشی با کتامین می شود. کتامین موجب گشاد شدن برونش می شود و ممکن است در درمان برونکو اسپاسم مفید باشد.